



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 100 50 660 A 1**

⑤⑦ Int. Cl.⁷:
B 65 B 55/04
B 65 B 1/02
B 65 B 3/02
B 29 C 49/04

②① Aktenzeichen: 100 50 660.7
②② Anmeldetag: 13. 10. 2000
④③ Offenlegungstag: 18. 4. 2002

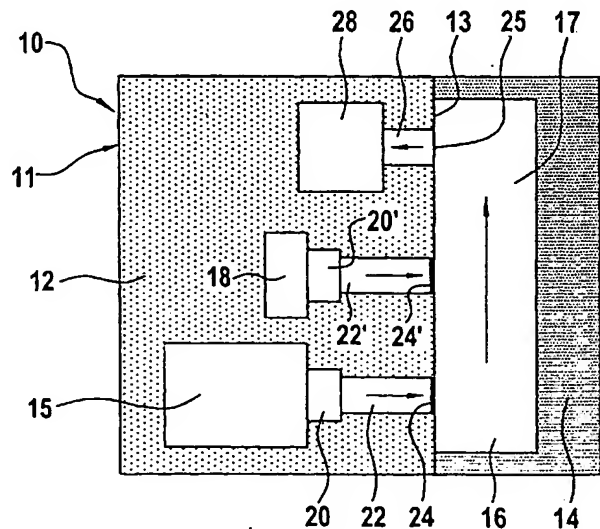
DE 100 50 660 A 1

⑦① Anmelder:
Robert Bosch GmbH, 70469 Stuttgart, DE

⑦② Erfinder:
Duethorn, Berthold, Dr., 91086 Aurachtal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von mit sterilen Erzeugnissen gefüllten und verschlossenen Behältern
- ⑤⑦ Verfahren und Vorrichtung zur Herstellung von mit sterilen Erzeugnissen, insbesondere mit Lösungen, Emulsionen, Suspensionen oder Pulvern von Arzneimitteln oder Diagnostika steril gefüllten und verschlossenen Behältern, wobei das Formen der Behälter, das Füllen mit der sterilen Flüssigkeit und das Verschließen der gefüllten Behälter mit einem Verschlussmittel in einem gemeinsamen Produktionsreinraum erfolgt.



DE 100 50 660 A 1

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von mit sterilen Erzeugnissen, insbesondere mit Lösungen, Emulsionen, Suspensionen oder Pulvern von Arzneimitteln oder Diagnostika aseptisch gefüllten und verschlossenen Behältern, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen nach dem Oberbegriff von Anspruch 1 sowie eine Vorrichtung zur Durchführung dieses Verfahrens.

[0002] Derartige Verfahren sind bekannt und werden vornehmlich zur Herstellung von mit Arzneimitteln und Diagnostika aseptisch befüllten Spritzen und Vials angewendet. Die herkömmlichen Verfahren umfassen mindestens zwei räumlich und zeitlich getrennte Verfahrensschritte. In einem ersten Schritt werden hierbei die Behälter beispielsweise aus Kunststoffgranulaten in einem Hochdruck-Extrusionsverfahren gegebenenfalls bereits unter Reinraumbedingungen hergestellt, sterilisiert und für den Transport steril verpackt. Zur Sicherung der für die Arzneimittelherstellung erforderlichen, hohen Qualitätskriterien werden die verpackten Behälter in der Regel anschließend offline einem weiteren Dekontaminationsprozeß (z. B. Begasung mit Ethylenoxid oder Wasserstoffperoxid, Strahlensterilisation) unterzogen. Der im Anschluß vorgesehene, zweite Verfahrensschritt umfaßt jeweils unter Reinraumbedingungen die Abfüllung eines Arzneimittels in den Behälter und Versiegelung des Behälters mit einem Verschlusmittel. Da dieser Schritt gewöhnlich an einem anderen Standort, nämlich dem der Arzneimittelherstellung, durchgeführt wird, müssen die steril verpackten Behälter vor der Verwendung in dem sterilen Füll- und Verschließverfahren aufgrund von erneuter Kontamination beim Transport weiteren Reinigungs- und Dekontaminationsvorgängen unterzogen werden. Diese Vorgehensweise ist jedoch aufgrund des Transportvorgangs und der verschiedenen Reinigungs- und Dekontaminationschritte besonders kosten- und zeitaufwendig.

[0003] Ferner sind sogenannte Blow-Fill-Seal-Verfahren und -Vorrichtungen (BFS-Verfahren und -Vorrichtungen) zur Herstellung von flaschen- bzw. ampullenförmigen Behältern, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen bekannt. Bei diesen Verfahren werden die Behälter zunächst aus thermoplastischem Kunststoff extrudiert und bereits vor dem Verlassen der Extrusionsform mit einer gegebenenfalls sterilen Flüssigkeit gefüllt. Anschließend wird der Behälter durch Verschweißung der Einfüllöffnung versiegelt. Derartige Verfahren sind beispielsweise in der EP 0 803 443 A2 und der EP 0 361 123 A2 beschrieben. Die besondere Eignung dieser Verfahren für die Abfüllung steriler Flüssigkeiten liegt darin begründet, daß aufgrund der engen zeitlichen und räumlichen Verknüpfung des Extrusions-, Füll- und Verschließverfahrens eine Kontaminationsgefahr gering ist. Jedoch sind solche Verfahren auf die Herstellung von Kunststoffbehältern mit einteilig ausgebildetem Behälterverschluß beschränkt und daher insbesondere nicht für die Herstellung von aseptisch gefüllten Spritzen und Vials geeignet, die ein separat ausgebildetes Verschlusmittel, beispielsweise einen Gummistopfen, benötigen.

[0004] Demgegenüber wird erfindungsgemäß ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 sowie eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit den Merkmalen des Anspruchs 7 vorgeschlagen.

[0005] Mit der Erfindung wird aufgrund der unmittelbaren, sterilen, räumlichen und zeitlichen Kopplung der Behälterherstellung an das Füll- und Verschließverfahren in einem einzigen Produktionsreinraum eine Minimierung der Kontaminationsgefahr für den Behälter, das abzufüllende Produkt und das Verschlusmittel vor oder während des Füll- und Verschließvorgangs erreicht. Im Vergleich zu dem her-

kömmlichen Verfahren entfallen außerdem die nach der Herstellung der Behälter anfallenden Kosten für die Behälterverpackung, den Transport zum Abfüllungsort und für aufgrund dieser Maßnahmen erforderliche, weitere Reinigungs- und Dekontaminationsschritte, welche die Einhaltung der für die Abfüllung pharmazeutischer Erzeugnisse erforderlichen Sterilitätskriterien sichern. Durch Anordnung der Anlage zum Formen der Behälter, der Füll- und der Verschließvorrichtung in einem einzigen Produktionsreinraum kann somit bei der Herstellung von aseptisch gefüllten und verschlossenen Behältern auf mehrfache, kostspielige Dekontaminationsschritte weitgehend verzichtet werden.

[0006] Die Erfindung eignet sich insbesondere für die Herstellung von aseptisch zu befüllenden Spritzen, Vials und Zylinderampullen aus Kunststoff, die mit einem separaten Verschlusmittel, beispielsweise einem Gummistopfen oder Septum, zu verschließen sind.

[0007] In Ausgestaltung der Erfindung werden auch die Verschlusmittel bereits unter den Bedingungen des Produktionsreinraumes hergestellt. Somit entfallen kostspielige Transport-, Verpackungs- sowie Reinigungs- und Dekontaminationsschritte, die anderenfalls vor der Überführung von vorab gefertigten Verschlusmitteln in den Produktionsreinraum erforderlich sind.

[0008] Der Produktionsreinraum ist vorteilhafterweise in einen ersten Reinraumbereich und einen zweiten Reinraumbereich unterteilt, wobei der erste Reinraumbereich eine andere Reinraumklasse als der zweite Reinraumbereich aufweist. Die Kunststoffkörper werden hierbei mittels eines an sich bekannten Verfahrens, z. B. eines Extrusionsverfahrens, in dem ersten Reinraumbereich geformt, bevor sie zum aseptischen Abfüllen der sterilen Flüssigkeit und zum Verschließen mit dem Verschlusmittel in den zweiten Reinraumbereich überführt werden. Die Anforderungen an die Sterilitätsbedingungen des zweiten Reinraumbereichs unterliegen dabei den für die bei einer bestimmten Anwendung abzufüllenden Flüssigkeiten geltenden, rechtlichen Vorschriften, während die Sterilitätsbedingungen des ersten Reinraumbereichs unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten an die besonderen Erfordernisse für die Behälterherstellung anpaßbar sind.

[0009] Bei der beschriebenen Einteilung des Produktionsreinraums in einen ersten Reinraumbereich und einen zweiten Reinraumbereich ist zudem eine Minimierung der Größe des zweiten Reinraumbereichs möglich, der im Regelfall besonders hohen Sterilitätsanforderungen für die Abfüllung von Arzneimitteln und Diagnostika genügen muß, während der erste Reinraumbereich mit geringeren Sterilitätsanforderungen für die Herstellung der Behälter und gegebenenfalls der Verschlusmittel größer dimensioniert sein kann.

[0010] In weiterer Ausgestaltung der Erfindung ist für die Überführung der Verschlusmittel und/oder der Behälter von dem ersten Reinraumbereich in den zweiten Reinraumbereich mindestens ein Reinigungs- und/oder Dekontaminationsschritt vorgesehen. Somit wird einerseits sichergestellt, daß die von außen in das Verfahren eingeführten Verschlusmittel den Sterilitätsanforderungen des zweiten Reinraumbereichs genügen. Andererseits wird für eine weitere Partikel- und Keimzahlreduzierung auf den Behältern beim Übergang von dem ersten Reinraumbereich in den zweiten Reinraumbereich gesorgt.

[0011] In besonders vorteilhafter Ausgestaltung der Erfindung ist der zweite Reinraumbereich ein die Füll- und Verschließvorrichtung umhüllender Isolator. Somit nimmt der zweite Reinraumbereich ein Minimum an Volumen in Anspruch, wodurch die Kosten für die Bereitstellung hoher Sterilitätsbedingungen gering gehalten werden.

[0012] Weitere, vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfin-

dung sind in den Unteransprüchen beschrieben und ergeben sich aus der Beschreibung und der beiliegenden Zeichnung. [0013] Es versteht sich, daß die vorstehend genannten und die nachstehend noch zu erläuternden Merkmale nicht nur in der jeweils angegebenen Kombination, sondern auch in anderen Kombinationen oder in Alleinstellung verwendbar sind, ohne den Rahmen der vorliegenden Erfindung zu verlassen.

[0014] Die Erfindung ist anhand eines Ausführungsbeispiels in der Zeichnung schematisch dargestellt und wird im folgenden unter Bezugnahme auf die Zeichnung ausführlich beschrieben.

[0015] Die einzige Figur zeigt in stark schematischer Darstellung eine erfindungsgemäße Vorrichtung zur Herstellung von steril gefüllten und verschlossenen Behältern.

[0016] In der Figur ist eine erfindungsgemäße Vorrichtung 10 dargestellt, die einen Produktionsreinraum 11 aufweist, der aus einem ersten Reinraumbereich 12 und einem zweiten Reinraumbereich 14 besteht, welche entlang einer Trennwand 13 aneinandergrenzen. Der erste Reinraumbereich 12 weist eine Extrusionsanlage 15 zur Extrusion von z. B. Spritzenkörpern oder Vials aus thermoplastischem Kunststoff auf. Jedoch kann dieses Extrusionsverfahren auch durch jedes andere zum Formen von Behältern unter Reinraumbedingungen geeignete Verfahren ersetzt sein.

[0017] Für die Herstellung der Behälter genügen in der Regel Reinraumbedingungen der Klasse 100.000 (FS 209E) bzw. der Klasse 8 (ISO 14644-1). Jedoch kann für bestimmte Anwendungen im pharmazeutischen Bereich auch die Einhaltung von Reinraumbedingungen der Klasse 100 (FS 209E) bzw. der Klasse 5 (ISO 14644-1) erforderlich sein.

[0018] Im Anschluß an die Extrusionsanlage 15 kann eine Reinigungsvorrichtung 20 vorgesehen sein, in der die frisch extrudierten Behälter beispielsweise durch Waschen mit sterilem Wasser oder anderen Flüssigkeiten, die geeignete Zusätze, z. B. Detergenzien, enthalten können, gewaschen werden. Vorteilhafterweise kann der Reinigungseinrichtung 20 ferner eine Dekontaminationseinrichtung 22 nachgeschaltet sein, durch die die Behälter durchgeleitet werden und die eine Sterilisation, Entpyrogenisierung sowie eine Reduktion der Partikel- und Keimzahl bewirkt. Die Reinigungs- und Dekontaminationseinrichtung ist insbesondere dann erforderlich, wenn in dem zweiten Reinraumbereich 14 höhere Sterilitätsbedingungen vorgesehen sind als in dem ersten Reinraumbereich 12.

[0019] In dem in der Figur dargestellten Ausführungsbeispiel ist ferner eine Schleuse 24 vorgesehen, die den Durchgang für die Behälter in eine in dem zweiten Reinraumbereich 14 angeordnete Füllvorrichtung 16 und Verschließvorrichtung 17 bildet. In dem dargestellten Ausführungsbeispiel sind die Füllvorrichtung 16 und die Verschließvorrichtung 17 einteilig ausgebildet. Die Schleuse 24 kann entsprechend den besonderen Anforderungen der Anwendung auch durch geeignete andere Zuführsysteme, z. B. RTPs (Rapid Transfer-Ports) ersetzt sein. Derartige Zuführsysteme gewährleisten einen kontaminationsfreien Übergang der Behälter in den zweiten Reinraumbereich 14 mit höheren Sterilitätsbedingungen.

[0020] In dem ersten Reinraumbereich 12 ist ferner ein Vorratsbehälter 18 für Verschlußmittel, beispielsweise für Gummistopfen, vorgesehen. Anstatt des Vorratsbehälters 18 für die Verschlußmittel kann vorteilhafterweise auch eine Vorrichtung zur Herstellung der Verschlußmittel vorgesehen sein. Durch die Herstellung der Verschlußmittel unter Reinraumbedingungen können auch bei diesem Verfahrensschritt Reinigungs- und Dekontaminationsschritte eingespart werden.

[0021] Vor oder während der Zuführung der Verschlußmittel in die in dem zweiten Reinraumbereich 14 angeordnete Füll- und Verschließvorrichtung 16, 17 durchlaufen die aus dem Vorratsbehälter 18 entnommenen Verschlußmittel in diesem Ausführungsbeispiel eine zweite Reinigungs- und Dekontaminationseinrichtung 20', 22' zum Zwecke der Partikel- und Keimzahlreduzierung, wie bereits im Zusammenhang mit der Zuführung der Behälter vorstehend erläutert ist. Die Überführung der Verschlußmittel in die in dem zweiten Reinraumbereich 14 angeordnete Füll- und Verschließvorrichtung 16, 17 erfolgt vorteilhafterweise über eine Schleuse 24' oder ein anderes geeignetes Zuführsystem, um die Wahrscheinlichkeit einer Rekontamination gering zu halten.

[0022] Wie bereits erwähnt, ist in dem zweiten Reinraumbereich 14 angeordnete Füll- und Verschließvorrichtung 16, 17 in dem vorliegenden Ausführungsbeispiel als Kompaktanlage ausgebildet. Mittels der Füll- und Verschließvorrichtung 16, 17 werden die durch die Schleuse 24 eingeführten, sterilen Behälter aseptisch mit einem Arzneimittel oder Diagnostikum gefüllt und anschließend mit einem durch die Schleuse 24' eingeführten Verschlußmittel steril verschlossen. Die Verarbeitungsrichtung ist in der Zeichnung mit Pfeilen angedeutet. Um eine besonders effiziente Arbeitsweise der Vorrichtung zu gewährleisten, sind diese Verfahrensschritte vorteilhafterweise synchronisiert.

[0023] Der zweite Reinraumbereich 14 muß für die Abfüllung von Arzneimitteln und Diagnostika gesetzlich festgelegten Reinraumbedingungen genügen. In der Regel sind Reinraumbedingungen der Klasse 100 (FS 209E) bzw. Klasse 5 (ISO 4644-1) bzw. Klasse A mit Klasse B als Hintergrundumgebung bei aseptischer Abfüllung (EG-GMP-Leitfaden) vorgeschrieben. Um die Kosten für die Aufrechterhaltung dieser hohen Sterilitätsanforderungen möglichst gering zu halten, ist der zweite Reinraumbereich 14 vorteilhafterweise als Isolator ausgebildet, der die Füll- und Verschließvorrichtung 16, 17 enthält, und somit ein an die Größe der als Kompaktanlage ausgebildeten Füll- und Verschließvorrichtung 16, 17 angepaßtes, minimales Volumen einnimmt.

[0024] Wie aus der Figur weiter ersichtlich ist, verlassen die steril gefüllten und verschlossenen Behälter den zweiten Reinraumbereich 14 über eine Öffnung 25 und werden mittels einer Transportvorrichtung 26 der weiteren Verarbeitung zugeführt. In dem vorliegenden Ausführungsbeispiel führt die Öffnung 25 zurück in den ersten Reinraumbereich 12, in dem eine Verpackungsanlage 28 zum sterilen Verpacken der gefüllten und verschlossenen Behälter vorgesehen ist.

[0025] Vorteilhafterweise verläuft die durch die Pfeile angedeutete Verarbeitungsrichtung insgesamt U-förmig, da durch diese Anordnung eine optimale Raumnutzung des ersten Reinraumbereichs 12 erfolgt und somit das Reinraumvolumen und in der Folge die Kosten für die Aufrechterhaltung der Sterilitätsanforderungen gering gehalten werden. Jedoch ist auch jede andere, z. B. eine lineare Verarbeitungsrichtung möglich.

[0026] Durch die Kombination der Verfahrensschritte in der beschriebenen kompakten Anordnung in einem einzigen Produktionsraum werden somit erhebliche Kostenvorteile realisiert, die auf der Reduzierung von Reinigungs- und Dekontaminationskosten für Behälter und Verschlußmittel und dem Wegfallen von Transportkosten beruhen. Ferner wird durch die räumliche Kopplung der Verfahrensschritte und durch entsprechende Maßnahmen zur Synchronisation der Verfahrensschritte auch der für die Herstellung der gefüllten und verschlossenen Behälter erforderliche Zeitaufwand reduziert, so daß das erfindungsgemäße Verfahren eine beson-

ders wirtschaftliche Herstellung von aseptisch gefüllten und verschlossenen Behältern erlaubt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von mit sterilen Erzeugnissen, insbesondere mit Lösungen, Emulsionen, Suspensionen oder Pulvern von Arzneimitteln oder Diagnostika aseptisch gefüllten und verschlossenen Behältern mit folgenden Schritten:
 - a) Formen der Behälter unter sterilen Bedingungen,
 - b) Füllen der Behälter mit der sterilen Flüssigkeit unter sterilen Bedingungen und
 - c) Verschließen der gefüllten Behälter mit einem Verschlußmittel unter sterilen Bedingungen,
 dadurch gekennzeichnet, daß die Verfahrensschritte in einem gemeinsamen Produktionsreinraum (11) durchgeführt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Schritt a) die Extrusion von Spritzenkörpern, Vials oder Zylinderampullen aus Kunststoffmaterial umfaßt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Schritt a) ferner die Herstellung der Verschlußmittel umfaßt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß nach Schritt c) ein Verpackungsschritt zum sterilen Verpacken der gefüllten und verschlossenen Behälter in dem Produktionsreinraum (11) vorgesehen ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Verfahrensschritte synchronisiert sind.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Produktionsreinraum (11) einen ersten Reinraumbereich (12) und einen zweiten Reinraumbereich (14) aufweist, wobei der erste Reinraumbereich (12) eine andere Reinraumklasse als der zweite Reinraumbereich (14) aufweist und die Schritte b) und c) dem zweiten Reinraumbereich (14) zugeordnet sind.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß vor der Überführung der Behälter und/oder Verschlußmittel von dem ersten Reinraumbereich (12) in den zweiten Reinraumbereich (14) mindestens ein Reinigungs- und/oder Dekontaminationsschritt vorgesehen ist.
8. Vorrichtung zur Herstellung von mit sterilen Erzeugnissen, insbesondere mit Lösungen, Emulsionen, Suspensionen oder Pulvern von Arzneimitteln oder Diagnostika aseptisch gefüllten und verschlossenen Behältern zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 7, mit einer Anlage (15) zum Formen der Behälter, einer Füllvorrichtung (16) zum sterilen Befüllen der Behälter mit der sterilen Flüssigkeit und einer Verschließvorrichtung (17) zum sterilen Verschließen der gefüllten Behälter mit Verschlußmitteln, dadurch gekennzeichnet, daß die Anlage zum Formen der Behälter (15), die Füllvorrichtung (16) und die Verschließvorrichtung (17) in einem gemeinsamen Produktionsreinraum (11) angeordnet sind.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Produktionsreinraum (11) eine Verpackungsanlage (28) zum sterilen Verpacken der gefüllten und verschlossenen Behälter vorgesehen ist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Produktionsreinraum (11)

eine Vorrichtung zur Herstellung der Verschlußmittel vorgesehen ist.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Produktionsreinraum (11) einen ersten Reinraumbereich (12) und einen zweiten Reinraumbereich (14) aufweist, wobei der erste Reinraumbereich (12) eine andere Reinraumklasse als der zweite Reinraumbereich (14) aufweist und die Füllvorrichtung (16) und die Verschließvorrichtung (17) in dem zweiten Reinraumbereich (14) angeordnet sind.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen der Anlage zum Formen der Behälter (15) bzw. der Vorrichtung zur Herstellung der Verschlußmittel und der Füllvorrichtung (16) eine Reinigungs- und/oder Dekontaminationseinrichtung (20, 20', 22, 22') vorgesehen ist.

13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß der zweite Reinraumbereich (14) ein Isolator ist.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

